

Ewa KondurackaKlinika Choroby Wieńcowej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Zespół metaboliczny — istotny czynnik ryzyka raka

Metabolic syndrome — important cancer risk factor

Adres do korespondencji:

dr med. Ewa Konduracka
Klinika Choroby Wieńcowej w Krakowie
ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków
tel./faks: +48 (12) 614 22 18
e-mail: ekonduracka@interia.eu

STRESZCZENIE

Zespół metaboliczny jest zespołem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, u podstawy którego leżą otyłość brzuszna, oporność na insulinę, podwyższone lub prawidłowe wysokie ciśnienie tętnicze oraz zaburzenia gospodarki lipidowej. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że istnieje ścisły związek między występowaniem zespołu metabolicznego a zwiększoną zapadalnością na wiele złośliwych nowotworów, jednak dotychczas zwykle pomijano ten fakt w codziennej praktyce lekarskiej.

Kluczowym mechanizmem onkogenezy u chorych z zespołem metabolicznym jest mitogenne działanie insuliny, indukowanie przez nią proliferacji komórek, ich patologicznego wzrostu i różnicowania się. Wiadomo także, że insulina jest inhibitorem apoptozy. Ponadto otyłość brzuszna jest istotnym czynnikiem ryzyka karcynogenezy z powodu uwalniania przez tkankę tłuszczową wielu aktywnych białek i protein, które uczestniczą w onkogenezie, a także rozwoju miażdżycy, zapaleniu oraz dysfunkcji śródbłonna. Dlatego też leczenie zespołu metabolicznego jako prewencja nowotworów powinno koncentrować się na poprawie wrażliwości na insulinę przez redukcję masy ciała, zwiększoną aktywność fizyczną, właściwą dietę bogatą w błonnik, naturalne antyoksydanty, a także wczesne stosowanie metforminy. Pacjentów z zespołem metabolicznym należy objąć programem prewencyjnym jako populację znacznie zwiększonego ryzyka występowania nowotworów.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, otyłość brzuszna, rak

ABSTRACT

Metabolic syndrome is defined as a combination of lipids disorders and cardiovascular risk factors: abdominal obesity, insulin resistance, arterial hypertension or high normal blood pressure. The positive relationships between majority of components of metabolic syndrome and development of some types of cancer was shown in several studies. This fact is often forgotten in our daily medical practice. The crucial mechanisms of oncogenesis in patients with metabolic syndrome include mitogenic influence of insulin with induction of cell proliferation, its pathological growth and differentiation. It is also well known that insulin acts as apoptosis inhibitor preventing the destruction of neoplastic cells. Furthermore abdominal obesity was shown to be an important risk factor of carcinogenesis. Its pathogenic action is based on active peptides and proteins released which are linked with the atherosclerosis, inflammation, endothelium dysfunction and oncogenesis. Therefore treatment of metabolic syndrome as a prevention of some types of cancer should concentrate on improvement in insulin sensitivity by means of body mass reduction, increased physical activity, appropriate full of fibers diet, natural antioxidants and also early administration of metformine. Patients with metabolic syndrome, as the population with significantly increased risk of cancer, should be included in dedicated prevention programmes.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, cancer

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 3: 99–102

Zespół metaboliczny jest zespołem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, u podstawy którego leżą otyłość brzuszna, oporność na insulinę, podwyższone lub tak zwane prawidłowe wysokie ciśnienie tętnicze oraz dyslipidemie [1].

Dotychczas zespół metaboliczny kojarzono głównie ze zwiększonym ryzykiem występowania cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, udaru mózgu, a także śmiertelności sercowo-naczyniowej i ogólnej [1].

Wyniki analiza badań kohortowych oraz ich meta-analiz wskazują dodatkowo na ścisły związek między występowaniem zespołu metabolicznego a zwiększoną zapadalnością na wiele złośliwych nowotworów, co dotychczas zwykle pomijano w codziennej praktyce lekarskiej [2–7].

Aktualnie podstawą rozpoznania zespołu metabolicznego jest stwierdzenie występowania otyłości brzusznej ocenianej na podstawie wyniku pomiaru obwodu pasa [1]. Wydaje się, że otyłość brzuszna jest pierwszym etapem kaskady prowadzącej do wystąpienia pozostałych składowych zespołu metabolicznego. Wyniki licznych badań klinicznych wskazują, że otyłość brzuszna jest główną przyczyną oporności na insulinę [1], jednak dokładnie nie poznano przyczyn osłabienia działania insuliny. W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się endo- i parakrynej funkcji adipocytów. Uwalnianie przez tkankę tłuszczową białka i peptydy, takie jak interleukina 1 (IL-1, *inteleukin-1*), czynnik martwicy guza α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukina 6 (IL-6), wolne kwasy tłuszczowe (FFA, *free fatty acids*) oraz adiponektyna czy rezystyna, odgrywają kluczową rolę w rozwoju insulinooporności i wtórnego do niej hiperinsulinizmu [4, 8–11].

Wykazano także, że część substancji uwalnianych przez adipocyty trzewne wykazuje aktywność cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , białko chemotaktyczne dla monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*), które odpowiedzialne są za występowanie przewlekłego procesu zapalnego, co może zwiększać ryzyko występowania niektórych nowotworów [4, 8].

Również produkowane przez tkankę tłuszczową molekularne mediatory angiogenezy, takie jak na przykład: czynnik wzrostu guza (TGF, *tumor growth factor*), IL-6, IL-8, czynnik wzrostu śródbłónki naczyniowej (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), umożliwiają rozwój naczyń guzów [4, 8].

Innym kluczowym mechanizmem onkogenezy u chorych z zespołem metabolicznym jest mitogenne działanie insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF, *insulin-like growth factor*), indukujące proliferację komórek, która przy zadziaaniu innych czynników predysponujących może stać się przyczyną ich patologicznego rozrostu [4, 9–11]. Insulina, będąca udokumentowanym czynnikiem wzrostu, pobudza szybszy

wzrost i zmniejsza apoptozę komórek, co również sprzyja powstawaniu nowotworów [4, 9–11].

Wiadomo także, że insulina i IGF mogą zmniejszać ekspresję białek wiążących hormony płciowe, przez co wydłuża się czas i stopień ekspozycji swoistych receptorów na działanie estrogenów i testosteronu, co z kolei zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi i endometrium u kobiet oraz prostaty u mężczyzn [4, 9–11].

U chorych z zespołem metabolicznym, któremu towarzyszy cukrzyca, hiperglikemia pobudza wzrost stężenia kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) w komórkach guza, nasila stress oksydacyjny, zaburza syntezę enzymów naprawczych kwasu nukleinowego, zwiększa ilość późnych produktów glikacji i glikoksydacji przez wolne rodniki tlenowe, cytokiny, przez co może przyczyniać się do rozwoju i postępu choroby nowotworowej [2, 4, 8].

Ponadto u chorych z zespołem metabolicznym i współistniejącą cukrzycą powikłaną neuropatią przewodu pokarmowego oraz u części osób otyłych bez cukrzycy obserwuje się wydłużenie pasażu treści pokarmowej w jelicie, przez co wydłuża się czas kontaktu z substancjami o działaniu karcynogennym. Fakt ten jest jedną z kilku przyczyn częstszego występowania gruczolakoraków jelita grubego zarówno u otyłych kobiet i mężczyzn, jak i u chorych na cukrzycę [4, 10, 11–18]. W niektórych badaniach wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 częstość występowania tego nowotworu jest zwiększona 1,3–1,6-krotnie i szczególnie często dotyczy proksymalnego odcinka jelita grubego [10, 11, 17].

Wyniki kilku badań klinicznych w tym badania *Self-Defense Forces Health Study* (SDF) wykazały znamienne częstsze występowanie gruczolaków jelita grubego u chorych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, nieprawidłowym profilem lipidowym i węglowodanowym, które stanowią elementy zespołu metabolicznego [14].

Również wzrost stężenia kwasów żółciowych w jelicie uważa się za znaczący czynnik ryzyka rozwoju raka gruczołowego jelita grubego [4, 15].

U chorych z zespołem metabolicznym i współistniejącą cukrzycą także rodzaj farmakoterapii cukrzycy może potencjalnie predysponować do występowania raka. Wykazano znamienne częstsze występowanie niektórych nowotworów złośliwych u chorych na cukrzycę leczonych z zastosowaniem insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika w porównaniu z pacjentami leczonymi metforminą [18–20]. Jest to kolejny dowód na istotną rolę insuliny w onkogenezie, który uzasadnia konieczność zmniejszania insulinooporności i wtórnej do niej hiperinsulinemii.

Udowodniono również, że chorzy z zespołem metabolicznym i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej znamienne częściej zapadają nie tylko na gruczolakoraki jelita grubego, lecz także na raka trzustki, wą-

troby, endometrium oraz sutka (kobiety) [2, 4, 9, 12, 13, 15, 17].

W tabeli 1 przedstawiono rodzaje nowotworów, których częstość występowania jest większa u chorych z zespołem metabolicznym niż u osób zdrowych.

Choć wiadomo, że geneza nowotworów jest wieloczynnikowa, to jednak wykazany w wielu badaniach związek między występowaniem zespołu metabolicznego a wzrostem zapadalności na niektóre nowotwory powinien stanowić sygnał alarmowy dla lekarzy wielu specjalności.

Mimo że zmodyfikowana w 2002 roku definicja zespołu metabolicznego nie uwzględnia oporności na insulinę, to jednak zaostrzenie w niej kryteriów rozpoznania otyłości brzusznej (obwód pasa u kobiet ≥ 80 cm, u mężczyzn ≥ 94 cm) wyraźnie wyłania znacznie większą liczbę osób spełniających kryteria rozpoznania tego zespołu, a co się z tym wiąże szczególnie zagrożonych chorobami układu krążenia i niektórymi nowotworami [1].

Podstawowe interwencje kliniczne mające na celu zapobiegać rozwojowi czy postępowi zespołu metabolicznego powinny obejmować działania zwiększające wrażliwość na insulinę, a więc wzrost aktywności fizycznej, redukcję masy ciała oraz stosowanie metforminy

w stanach przedcukrzycowych i cukrzycy. Także ogromne znaczenie przywiązuje się także do diety bogatej w błonnik i naturalne antyoksydanty zawarte w warzywach i owocach [4].

Chociaż w dużym stopniu wiadomo jak zapobiegać zespołowi metabolicznemu, to jednak największym dotychczas niezrealizowanym wyzwaniem jest osiągnięcie trwałej redukcji masy ciała.

Analiza danych pochodzących z raportów opartych na badaniach: *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANS)*, *Consumer Reports*, *Consumer and Health Styles*, *National Control Registry for Weight Control* wskazuje, że po 6 miesiącach stosowania większości opublikowanych do tej pory programów redukcji masy ciała opartych na zwiększeniu aktywności fizycznej i specjalnych dietach redukcyjnych następował ponowny wzrost masy ciała [5]. Wykazano, że jedynie w przypadku ściśle kontrolowanych diet połączonych z farmakoterapią oraz zwiększoną aktywnością fizyczną realizowaną przez krótkie energiczne marsze ponowny wzrost masy ciała jest nieco mniejszy i wolniejszy w porównaniu z osobami stosującymi wyłącznie dietę lub wysiłek fizyczny [5].

Niestety dotychczas nie opublikowano wiarygodnych badań, które udowodniłyby, że interwencja pole-

Tabela 1. Przykłady nowotworów złośliwych, których występowanie związane jest z występowaniem zespołu metabolicznego

Table 1. Cancer which incidence is related to metabolic syndrome

Lokalizacja nowotworu	Siła dowodu	Płeć
Rak sutka	+++	Kobiety po menopauzie Mężczyźni
Rak endometrium	+++	Kobiety
Rak gruczołowy jelita grubego	+++	Kobiety Mężczyźni
Rak trzustki	++	Kobiety Mężczyźni
Rak gruczołowy przełyku	+++	Kobiety Mężczyźni
Rak pęcherzyka żółciowego	++	Kobiety
Rak pierwotny wątroby	+++	Kobiety
Chłoniak nieziarniczy	+	Mężczyźni
Rak nerki	++	Kobiety Mężczyźni
Rak jajnika	+	Kobiety
Rak płuca	+	Kobiety
Rak prostaty	+	Mężczyźni

+++ — związek bezprzecnie udowodniony; ++ — związek udowodniony, lecz siła dowodu nieco słabsza; + — związek prawdopodobny

gająca na wczesnej indentyfikacji i zwalczaniu czynników związanych z insulinoopornością zmniejszy znacznie zapadalność na wyżej wymienione nowotwory.

W świetle powyższych badań wydaje się istotne, aby chorzy z otyłością i/lub obecnymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej byli objęci programami przesiewowymi i prewencyjnymi jako grupa o szczególnie zwiększonym ryzyku zachorowalności na schorzenia nowotworowe.

Piśmiennictwo

1. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
2. Russo A., Autelitano M., Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 293–297.
3. Bergstrom A., Pisani P., Tenet V., Wolk A., Adami H. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int. J. Cancer* 2001; 91: 421–430.
4. Henderson K., Bernstein L. Etiology of cancer: obesity and physical activity. W: De Vita V., Lawrence T., Rosenberg S., Weinberg R., De Pinho R. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008; 243–250.
5. Ulen C.H., Huizinga M., Beech B. i wsp. Zapobieganie ponownemu wzrostowi masy ciała. *Diabetologia po Dyplomie* 2008; 5: 57–68.
6. Hjartaker A., Langseth H., Weiderpass E. Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 630: 72–93.
7. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1625–1638.
8. Schaffler A., Muller-Ladner U., Scholmerich J., Buchner C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 449–467.
9. Schiel R., Beltschikow W., Steiner T., Stein G. Diabetes, insulin, and risk of cancer. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006; 28: 169–175.
10. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 836–842.
11. Czyzyk A., Szczepanik Z. Diabetes mellitus and cancer. *Eur. J. Intern. Med.* 2000; 11: 245–252.
12. Lahmann P., Schulz M., Hoffmann K. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *British J. Cancer* 2005; 93: 582–589.
13. Giovannucci E., Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007; 132: 2208–2225.
14. Morita T., Tabata S., Mineshita M. i wsp. The Metabolic Syndrome is Associated with Increased Risk of Colorectal Adenoma Development: The Self-Defense Forces Health Study. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2005; 6: 485–489.
15. Watanabe S., Hojo M., Nagahara A. Metabolic syndrome and gastrointestinal diseases. *J. Gastroenterol.* 2007; 42: 267–274.
16. Limburg P., Anderson K., Johnson T. i wsp. Diabetes mellitus and subsite-specific colorectal cancer risks in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14: 133–137.
17. Nagel J.M., Göke B. Colorectal carcinoma screening in patients with type 2 diabetes mellitus. *Z. Gastroenterol.* 2006; 44: 1153–1165.
18. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 1990–1991.
19. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., Alessi D.R., Morris A.D. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
20. Schiel R., Müller U.A., Braun A., Stein G., Kath R. Risk of malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus: results of a population-based trial with 10-year follow-up (JEVIN). *Eur. J. Med. Res.* 2005; 10: 339–344.